

**ÉTUDE HISTOLOGIQUE
DE
L'EFFET DE FORTES DOSES D'ŒSTROGÈNES
SUR LA GENCIVE HUMAINE**

THÈSE

pour le Doctorat de troisième cycle
de sciences odontologiques
présentée et soutenue publiquement le 18 Mai 1973
par

Jean-Philippe LODTER

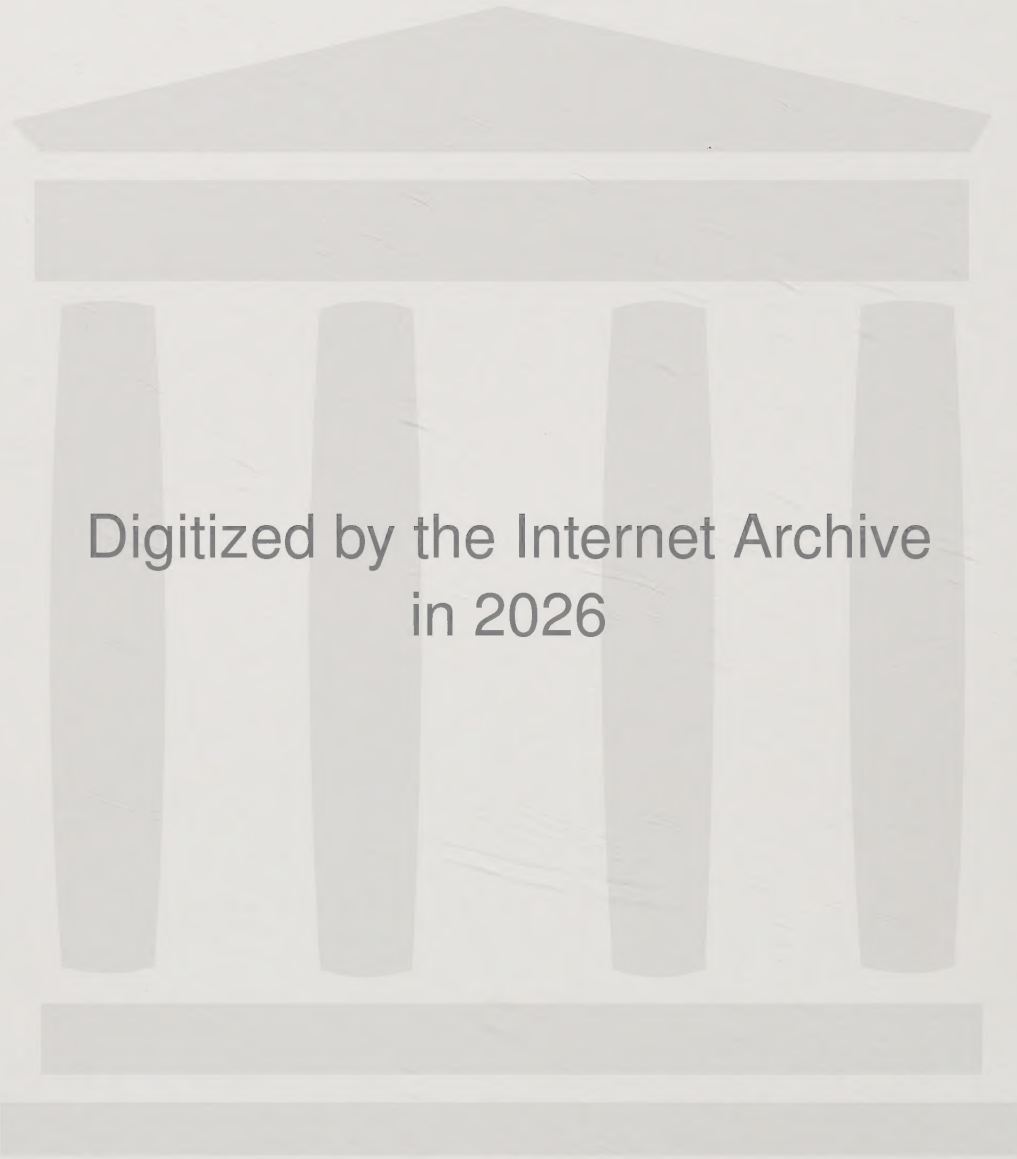
Ancien externe des hôpitaux

Docteur en médecine

Assistant à l'U.E.R. d'Odontologie de Toulouse

JURY

MM. GUILHEM	Président
BOUYSSOU	} Assesseurs
SOULET	
SOLEIHAVOUP	
BENQUE	Invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0046

**ÉTUDE HISTOLOGIQUE
DE
L'EFFET DE FORTES DOSES D'ŒSTROGÈNES
SUR LA GENCIVE HUMAINE**

THÈSE

pour le Doctorat de troisième cycle
de sciences odontologiques
présentée et soutenue publiquement le 18 Mai 1973
par

Jean-Philippe LODTER

Ancien externe des hôpitaux
Docteur en médecine
Assistant à l'U.E.R. d'Odontologie de Toulouse

JURY

MM. GUILHEM	Président
BOUYSSOU	} Assesseurs
SOULET	
SOLEIHAVOUP	
BENQUE	Invité

UNIVERSITE PAUL SABATIER
T O U L O U S E

Président : Mr. LARENG
Vice-Président : Mr. MATHIS
Secrétaire Général : Mr. PRINEAU

UNITE D'ENSEIGNEMENT & DE RECHERCHE d'ODONTOLOGIE

Directeur : Mr. SOULET

PROFESSEURS :

<u>1er grade</u> :	MM. BOUYSSOU	MERLE-BERAL
	LAGARRIGUE	SOULET
<u>2è grade</u> :	MM. CHANCHUS	RIVES
	CLAUZADE	RODITTI
	JONJOT	ROQUES P.
	LUBESPERE	VIVENT
	RIGAL	

ASSISTANTS :

Mme.	ARDICHEN	LODTER
MM.	AUTHER	MANAS
	BENQUE	MAURETTE
	CHAVOIN	NAVES
	COULOMB	QUERITET
	DAUDIBERTIERES	REYNES
	ETZOL	VERGE

Responsable de l'Administration : Mr. MARCHISET

Attaché

d'Administration Universitaire

L'Université Paul SABATIER déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mis à jour au 18/02/1972

A MA FEMME

A MES FILS

A MES PARENTS et BEAUX PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.GUILHEM

Professeur d'Histologie et d'Embryologie
à l'U.E.R. des Sciences Médicales
(Rangueil)

Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait et l'accueil qu'il nous a réservé.

A NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M.BOUYSSOU

Docteur en Médecine
Professeur à l'U.E.R. d'Odontologie de
Toulouse
Docteur en Sciences Odontologiques

Il est notre Maître.

Il a bien voulu nous accueillir dans son Service de Biologie et Sciences Fondamentales de l'U.E.R. d'Odontologie, et nous faire profiter de sa culture scientifique, de son immense mémoire et de ses qualités humaines.

Il nous a appris la matière de notre discipline et la manière de l'enseigner.

Qu'il trouve ici un modeste témoignage de notre profonde admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H.SOULET

Docteur en Médecine
Chirurgien-Dentiste
Directeur de l'U.E.R. d'Odontologie
de Toulouse
Docteur en Sciences Odontologiques
Ex-Assistant des Hôpitaux

Il nous a toujours témoigné la plus
vive sympathie.

Il nous fait l'honneur de siéger à
notre Jury de Thèse.

Qu'il soit remercié ici et qu'il
soit assuré de notre constant dévoue-
ment à lui-même et à l'U.E.R. d'Odon-
tologie qu'il dirige si brillamment.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.P. SOLEILHAVOUP

Maître de Conférences Agrégé d'Histologie
d'Embryologie et de Cytogénétique à l'U.E.R.
des Sciences Médicales (Rangueil)

Prenant de son temps, il a bien
voulu examiner notre travail.

Qu'il en soit ici remercié et qu'il
soit assuré de notre reconnaissance
pour l'honneur qu'il nous fait en
siégeant dans ce Jury.

A MONSIEUR E.P. BENQUE

Chirurgien-Dentiste
Docteur de Sciences Odontologique
Assistant à l'U.E.R. d'Odontologie de
l'Université Paul Sabatier

Il mérite doublement nos remerciements car c'est en écoutant une de ses brillantes leçons que l'idée de ce travail nous est venue.

De plus, nos travaux respectifs se rapportant à des disciplines parallèles et " complémentaires ", nous admirons son extraordinaire activité qui est pour nous un exemple constant.

A NOS MAITRES ET AMIS

de l'Unité d'enseignement et de recherche
d'Odontologie

A NOS COLLEGUES

du Service de Biologie et Sciences Fonda-
mentales pour l'aide qu'ils nous ont appor-
té dans l'élaboration de ce travail

AUX TECHNICIENS

du Service de Biologie et Sciences Fonda-
mentales pour leur précieux concours.

A TOUS NOS AMIS

PLAN GENERAL

INTRODUCTION

CHAPITRE I

L'Epithélium gingival : Histologie sommaire

A. Rappel Anatomique

B. L'épithélium gingival proprement dit

- 1/ La couche basale
- 2/ La couche épineuse
- 3/ La couche granuleuse
- 4/ La couche superficielle

C. Le Chorion Gingival

CHAPITRE II

Place des oestrogènes dans la physiologie des glandes génitales et des hormones sexuelles.

A. Testicules et hormones testiculaires

B. Ovaires et hormones ovariennes

- 1/ Ovaires
- 2/ Hormones ovariennes
 - a)- Les oestrogènes
 - . Métabolisme
 - . Actions Physiologiques
 - b)- La progesterone

CHAPITRE III

Revue de la Littérature

A. Travaux portant sur l'action des oestrogènes au niveau des tissus gingivaux

B. Aperçu des travaux de cytologie sur l'action des oestrogènes au niveau gingival.

CHAPITRE IV

Protocole Expérimental

A. Matériel

B. Méthodes

- Hématoxyline - Eosine,
- Trichrome de Masson,
- Réaction à l'acide Périodique-Schiff.

CHAPITRE V

Résultats

A. Lecture des résultats au moyen des différentes colorations.

B. Exposé critique des Résultats

- 1) Réceptivité de la gencive aux oestrogènes.
- 2) Description des modifications apportées à la gencive de l'homme par les oestrogènes.
 - au niveau de l'Epithélium
 - au niveau du Chorion
- 3) Imprégnation glycogénique des couches superficielles de la gencive sous l'effet des oestrogènes.
- 4) Modification de la réponse de la gencive en fonction de la durée d'administration.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Dans tous les domaines de la connaissance de l'être vivant, plus on découvre de nouveaux éléments, plus la complexité des mécanismes biologiques nous apparait. Ainsi les progrès des dernières décennies, comme la microscopie électronique ne font que démasquer les obstacles que cachait la première haie.

Pourtant, l'homme essaie toujours de démontrer la somme d'équilibres subtils "qui dicte ses lois à l'organisme vivant. En effet, comme l'a écrit M. BOUYSSOU: " On ne saurait se contenter de connaître empiriquement, de constater cliniquement les phénomènes ... alors qu'il posent de multiples problèmes de finalité ".

Et il en est ainsi des phénomènes hormonaux au niveau de la cavité orale. C'est pourquoi devant l'extrême complexité de l'endocrinologie, nous avons choisi d'étudier par le moyen de biopsies examinées histologiquement, l'administration de fortes doses d'oestrogènes sur la gencive humaine, dans le but de confirmer la fixation de cette hormone au niveau gingival.

Il nous est apparu en effet et nous le constaterons plus loin que si un certain nombre d'expérimentations avaient été effectuées sur l'animal, il n'existait pas, et c'est tout naturel, de travail où l'homme avait été choisi comme cobaye. Nous ne tiendrons pas compte de travaux comme ceux de SILVERMAN, où l'administration d'oestrogènes chez des femmes ménopausiques

s'opérait à des doses tendant uniquement à rétablir le taux physiologique et donc n'étaient pas censées entraîner des effets secondaires.

Pourtant ce matériel humain existait bien:

Tout le monde sait que l'un des volets du traitement du carcinome prostatique consiste en l'administration d'oestrogènes à des doses de vingt à cent fois plus importantes que le taux physiologique chez la femme.

Nous avons pensé que ces thérapeutiques hormonales pouvaient avoir des effets modificateurs sur la muqueuse orale, ces modifications pouvant être objet d'étude.

Nous avons donc pratiqué des prélèvements biopsiques chez de tels malades et c'est le résultat de ces examens histologiques que nous présentons dans ce travail, qui sera divisé en cinq chapitres :

- un premier chapitre rappelant l'histologie sommaire des éléments de la gencive.

- un deuxième chapitre rappelant succinctement la physiologie endocrine sexuelle et rappelant le métabolisme et les actions physiologiques des oestrogènes.

- un troisième chapitre consacré à une mise au point de la littérature et indiquant les principaux travaux parus sur ce sujet.

- un quatrième chapitre consacré à exposer le protocole de notre expérimentation.

- un cinquième chapitre enfin où le compte-rendu des résultats est suivi de leur discussion.

CHAPITRE I

L'EPITHELIUM GINGIVAL

Il est notre terrain d'expérimentation, c'est pourquoi nous rappellerons certains éléments de sa structure histologique.

La cavité orale est revêtue d'une membrane muqueuse dont la structure morphologique est variable suivant les régions considérées.

Ces variations semblent être en relation avec les fonctions différentes remplies par cette muqueuse, mais aussi avec des facteurs mécaniques différents, suivant les zones de la cavité orale.

Et, en particulier, la gencive est la partie de la muqueuse orale qui entoure les dents, c'est elle qui sera le plus souvent intéressée par les phénomènes de friction et de pression masticatoire. En conséquence ses caractéristiques structurales vont montrer une adaptation à cet état.

A - RAPPEL ANATOMIQUE

=====

Du point de vue anatomique, la gencive recouvre donc l'extrémité supérieure de l'os alvéolaire de la mandibule et l'extrémité inférieure de l'os alvéolaire du maxillaire supérieur.

Classiquement on distingue trois zones :

* La gencive marginale ou gencive libre

Elle forme le feston gingival et entoure le collet de la dent, comme un manchon. Elle est séparée de la dent du côté interne par le sillon gingivo den-

taire dont la profondeur normale est d'environ 1mm. Du côté externe elle est séparée de la gencive attachée par un sillon, le sillon marginal.

* La gencive papillaire ou papille interdentaire est la zone de muqueuse gingivale qui occupe les espaces interproximaux. C'est une zone très fragile, car, normalement protégée par les points de contacts interdentaires, elle n'est pas kératinisée.

Au niveau des molaires cette zone papillaire peut prendre une certaine importance et on lui décrit alors un col papillaire dont la concavité est dirigée vers la surface occlusale.

* La gencive attachée ou gencive fixe forme quantitativement la plus grande partie de la gencive.

Elle est séparée de la gencive libre par le sillon marginal et de la muqueuse alvéolaire par la ligne de jonction muco-gingivale. Cette dernière limite est en général nettement visible puisque la gencive est de couleur rose, alors que la muqueuse alvéolaire est plus rouge.

La gencive fixe est ferme avec souvent un aspect piqueté variable suivant l'âge (WEINMANN and MEYER), (ORBAN).

B - L'EPITHELIUM GINGIVAL PROPREMENT DIT

=====

Du point de vue histologique nous allons pouvoir différencier plusieurs couches cellulaires au niveau de cet épithélium :

- une couche basale
- une couche intermédiaire ou couche épineuse
- une couche granuleuse
- une couche superficielle enfin

1/ La couche basale ou stratum germinatum est formée de petites cellules plus ou moins cubiques.

Au niveau de cette couche basale le rapport nucléo-plasmique est nettement plus élevé qu'au niveau des couches superficielles. Le nombre des cellules en renouvellement ou index mitotique y est très élevé.

L'index mitotique ou nombre de cellules en division pour 1 000 cellules observées augmente avec l'âge.

Chez les sujets de 50 à 70 ans il est de 50% plus élevé que chez les sujets de 25 à 35 ans (MEYER, MARVAH et WEINMANN).

La présence ou l'absence de couche granuleuse influence aussi l'index mitotique qui sera deux fois plus élevé en l'absence de couche granuleuse.

Ces divisions constantes au niveau des cellules de la couche basale entraînent un renouvellement relativement rapide de l'ensemble de l'épithélium.

Ce renouvellement a pu être mesuré après marquage par la thymidine tritiée, par la technique d'autoradiographie ; chez la souris le renouvellement est de 10 à 12 jours pour l'épithélium et 1 à 5 jours pour l'attache épithéliale (BEAGRIE and SKOUGARD).

Les cellules de la couche basale peuvent aussi contenir des grains de mélanine. Ces grains de mélanine sont responsables de l'aspect pigmenté de la gencive des populations noires. Mais on les retrouve aussi quoique en quantité moindre chez les sujets de race blanche. Chez ces derniers, une augmentation de cette pigmentation peut-être d'origine génétique ou d'origine pathologique dans le cas de Maladie d'Addison.

Les grains de mélanine sont élaborés par un type de cellules dendritiques que l'on trouve au niveau de la couche basale : les mélanocytes.

Ces cellules sont caractérisées par :

1°) Leur cytoplasme qui, à l'hématoxyline, est moins coloré que celui des autres cellules, d'où le nom de " cellules claires ".

2°) Leur noyau dont le grand axe est parallèle à la couche basale, alors que les noyaux des autres cellules sont perpendiculaires à la couche basale.

Chromatine sexuelle et Corps de BARR,

Les corps de BARR sont de petites masses de chromatine que l'on peut voir contre la membrane nucléaire des cellules de la femelle normale et qui

sont absentes chez le mâle normal. Leur diamètre est normalement d'un micron. On ne peut pas les voir dans chaque cellule femelle car il faut que le plan de coupe passe par le corps de BARR. pour le visualiser.

La présence de corps de BARR dans une cellule somatique d'un sujet prouve uniquement que les cellules somatiques de ce sujet contiennent deux ou plusieurs chromosomes X.

2/ La couche épineuse

- C'est le " stratum spinosum " encore appelé corps muqueux de Malpighy.

- Elle est constituée de plusieurs assises cellulaires dont le nombre est très variable suivant les individus.

- Les cellules de la couche épineuse ont une forme polyédrique caractéristique. Leur noyau est riche en chromatine et leur rapport nucléo-plasmique est déjà moins élevé qu'au niveau de la couche basale. Il va en diminuant et les cellules s'applatissent au fur et à mesure qu'elles se rapprochent de la surface.

- Ces cellules sont classiquement reliées, les unes aux autres par des filaments protéiques, les tonofibrilles qui ont un rôle de soutien.

Ces tonofibrilles sont contenues dans des formations d'origine cellulaire les hémidesmosomes.

Les hémidesmosomes sont des sortes de disques où s'achèvent les tonofibrilles, les hémidesmosomes

de chaque cellule se rejoignent pour former de véritables ponts d'une cellule à l'autre, les desmosomes.

ALBRIGHT J.T. a décrit ces desmosomes en microscopie électronique. Ils seraient constitués par un épaissement des membranes cellulaires adjacentes, un espace d'interposition de 300 Angströms contenant trois lamelles parallèles, et enfin par des tonofibrilles rayonnant à partir de l'épaississement des membranes jusqu'à l'intérieur du cytoplasme de chaque cellule.

Si la gencive est kératinisée les cellules sont nettement séparées et les ponts bien visibles.

Si la gencive n'est pas kératinisée les espaces intercellulaires sont très réduits ou inexistants.

3/ La couche granuleuse

C'est le stratum granulosum.

Elle est formée de cellules aplaties dont les noyaux commencent à devenir où même sont franchement pycnotiques suivant les prélèvements.

Ces cellules sont cliniquement remplies de grains de kératothyaline. Ces grains de kératothyaline sont basophiles et se colorent en bleu à l'hémalum. Au fur et à mesure qu'elles se rapprochent de la surface les cellules s'applatissent de plus en plus et deviennent de plus en plus larges.

Au niveau de ces trois premières couches : basale, épineuse et granuleuse, les cellules sont séparées par des espaces intercellulaires où l'on

a constaté la présence d'un ciment mucopolysaccharidique.

4/ La couche superficielle

C'est le " stratum corneum " des épithéliums classiques mais nous allons voir que cette dénomination de couche cornée est plus ou moins justifiée et en particulier il n'existe pas de véritable "stratum lucidum ".

D'une manière générale plus la couche superficielle sera kératinisée, plus elle sera acidophile et donc plus elle sera colorée en rouge par l'éosine.

ORBAN distingue quatre types de kératinisation.

Mais ce problème a aussi été étudié par TROTT ainsi que MEYER.

1) Une gencive bien kératinisée, où la couche de surface est constituée de formations squameuses, aplaties, étroitement agglomérées en paquets très allongés qui desquament à la surface. Les noyaux sont absents, ce type se retrouve dans 15% des cas.

2) Une gencive parakératosique où les cellules superficielles semblent être constituées de kératine, mais ont gardé leur noyaux pycnotiques, ce type se retrouve dans 50% des cas.

3) Une gencive où la parakératose est incomplète, ce type se retrouve dans 25% des cas.

La coloration de MALLORY montre que dans ces cas la couche superficielle est subdivisée en deux couches. La plus profonde se colore comme la kératine alors que cette coloration ne se retrouve pas au

niveau de la plus superficielle. Cette particularité est vraisemblablement due à l'action des fluides oraux sur une kératine incomplètement différenciée.

4) Enfin dans 10% des cas la kératine est totalement absente de la couche superficielle qui sera alors constituée de cellules très aplaties contenant un noyau et plus ou moins de grains de kératohyaline.

C - LE CHORION GINGIVAL

=====

1/ Structure.-

C'est celle de tous les tissus conjonctifs. Il présente donc, une substance fondamentale où sont noyées les cellules et les fibres. Nous ne décrirons pas tous ces éléments bien connus et nous nous limiterons à rappeler quelques particularités de ce tissu.

* La lamina propria gingivale est séparée de l'épithélium par une membrane basale. Cette membrane basale serait épaisse de 300 à 700 angstroms et située à environ 400 angstroms de la membrane cellulaire des cellules de la couche basale. (KURAMASHI et TAKUMA).

* Ce chorion présente des papilles dermiques de tissu conjonctif caractérisées par leur longueur, leur finesse et leur grand nombre. La présence de ces papilles permet de différencier la gencive de la muqueuse alvéolaire où les papilles sont très courtes.

* On ne trouve pas de sous-muqueuse véritable dans ce chorion qui est directement rattaché au périoste sous-jacent par de nombreuses fibres conjonctives. De plus les fibres gingivales du ligament desmodontal s'épanouissent dans la lamina propria et contribuent aussi à attacher la gencive.

* Les fibres conjonctives de la lamina propria sont avant tout constituées par d'épais trousseaux de fibres collagènes qui sont disposés fonctionnellement, en rapport avec la physiologie de l'organe dentaire.

On trouve aussi quelques fibres élastiques au niveau des parois vasculaires et quelques fibres de réticuline localisées surtout dans la région sous épithéliale.

* Particularités de la micro vascularisation.

Du point de vue artériel, elle est essentiellement formée par des branches des artères alvéolaires qui traversent les septa interdentaires et les papilles gingivales.

FORSSLUND a étudié la circulation capillaire de la gencive humaine chez des sujets vivants et l'a comparée à celle d'autres parties du corps.

Au moyen de méthodes stéréomicroscopiques, il a individualisé deux types de vascularisation capillaire.

- le premier consistait exclusivement en différentes variétés d'anses capillaires.

- le second se présentait sous forme d'anastomoses directes entre vaisseaux.

Ces résultats semblent montrer qu'il n'y a pas de véritables capillaires au niveau de la gencive mais plutôt des passages artério-veineux. Ces constatations et l'absence de capillaires dormants font penser à première vue que la gencive n'est pas un lieu d'échanges métaboliques privilégié.

En effet le tissu gingival n'a que peu de besoins en métabolites par rapport au tissu hépatique ou au tissu musculaire par exemple. Il n'est pas spécialisé dans les transformations métaboliques et donc les différents métabolites sanguins auront plutôt tendance à s'accumuler dans ce tissu.

Ces particularité expliquent les " liserés métalliques ", mais aussi le fait que les oestrogènes puissent imprégner l'épithélium gingival.

* Au niveau du chorion des gencives cliniquement normales on retrouve presque toujours des foyers d'infiltrats lympho-plasmocytaires. Ainsi BERNIER sur 1400 biopsies de papilles gingivales saines a retrouvé, dans tous les cas, à l'examen histologique des traces d'inflammation. Aussi considère-t-on l'inflammation du chorion conjonctif comme normale chez l'homme.

*
* *

Au cours de ce rappel histologique nous n'avons pas eu la prétention de refaire l'histologie de la gencive, mais uniquement de préciser les éléments qui peuvent nous être utiles au cours de notre expérimentation. Ainsi par exemple nous n'avons pas abordé l'étude de l'innervation gingivale qui n'est pas primordiale pour ce sujet.

De même dans le chapitre suivant précisons-nous des notions endocrinologiques utiles à notre expérimentation sans vouloir être exhaustif dans un domaine qui diffère très largement de notre spécialité.

C H A P I T R E II

PLACE DES OESTROGENES DANS LA PHYSIOLOGIE DES

GLANDES GENITALES ET DES HORMONES SEXUELLES

A - TESTICULES ET HORMONES TESTICULAIRES

=====

Les testicules sont formés :

- * de tubes séminifères où sont contenus les éléments de la lignée reproductrice qui aboutissent aux spermatozoïdes.

- * de cellules nourricières pour les spermatozoïdes (cellules de Sertoli)

- * et d'un tissu intersticiel contenant les cellules de Leydig qui sont la source de la sécrétion endocrine.

Hormones Testiculaires :

A. La testostérone

C'est l'hormone responsable de la différenciation sexuelle masculine. Elle tient aussi sous sa dépendance la fonction reproductrice.

C'est un stéroïde dérivé du cholestérol et qui possède 19 atomes de carbone.

Sa production quotidienne est de 7 mg chez l'homme jeune. Son taux plasmatique très faible (environ 0,80 mg/100 ml), vient du fait qu'aussitôt sécrétée elle est utilisée par les récepteurs et dégradée par le foie ; elle est ensuite excrétée dans l'urine sous forme de métabolites : Androstérone et Etiocholonolone. Ceux-ci constituent le tiers des 17 cétostéroïdes totaux éliminés par les urines les deux autres tiers provenant des cortico-surrénales.

Il faut signaler qu'une petite partie est transformée en oestrogènes. Cette particularité a été mise en évidence au niveau du foie mais il se peut que d'autres tissus puissent accomplir cette transformation.

B. Les oestrogènes testiculaires

Le testicule lui-même produit aussi des oestrogènes en quantité à peu près égale à celle que sécrète l'ovaire en condition basale de repos.

Ces hormones dérivent de la testotérone et sont produites par les cellules de Leydig comme la testostérone.

C. Mode de Sécrétion et régulation de ces hormones

La sécrétion de Testostérone et d'Oestrogènes chez l'homme est sous le contrôle de la fonction gonadotrope de l'hypophyse.

La stimulation de la sécrétion de testostérone est ainsi exercée chez l'homme par I.C.S.H. (Hormone lutéinisante qui est l'équivalent de L.H. chez la femme), qui entraîne donc à la fois la sécrétion de Testostérone et d'oestrogènes.

La sécrétion de base des gonadostimulines est constante chez l'homme, alors qu'elle subit des variations cycliques chez la femme. Elle est cependant influencée par le taux plasmatique des hormones sexuelles; ainsi, les oestrogènes testiculaires jouent un rôle de frein en inhibant la sécrétion de I.C.S.H.

Mais la mise en circulation est avant tout sous la dépendance des " releasing factors " hypothalamiques, LH-RF et FSH-RF.

Action de la Testosterone

- La testosterone assure avant tout le développement des organes génitaux externes et des caractères sexuels secondaires ou leur maintien.

- Mais la testosterone possède d'autre part une action métabolique puissante caractérisée par une augmentation de l'anabolisme et une diminution du catabolisme protidique. Elle joue ainsi un rôle positif dans la croissance, surtout au niveau du développement musculaire et osseux.

Au niveau des téguments elle favorise la sécrétion sébacée.

B - OVAIRES ET HORMONES OVARIENNES

=====

1. Généralités

Les ovaires de la femme adulte sont de petites glandes ovalaires, de couleur gris-blanchâtre, mesurant environ 4 cm x 2cm x 1,5cm et pesant une dizaine de grammes. Lisses et unis chez la fillette impubère, ils deviennent irréguliers, bosselés chez la femme réglée, par suite des saillies folliculaires et des cicatrices des déhiscences ovulaires. Pendant

la menstruation, celui qui donne l'ovule acquiert un volume double ou triple. A la coupe, la glande présente une zone corticale jaunâtre, ferme, renfermant les organites ovariens et une zone médullaire rouge vif contenant les vaisseaux et les nerfs.

Les fonctions endocriniennes des ovaires sont fort complexes, car elles ne participent pas seulement à la maturation d'ovules nécessaires à la procréation ; elles doivent encore assurer, après la fécondation, les conditions nécessaires au maintien de la gestation.

2. Origine embryonnaire et structure

Comme les testicules, les ovaires tirent leur origine de l'épithélium coelomique. Leur différenciation ne se fait qu'au troisième mois de la vie embryonnaire, aux dépens de la partie corticale de la gonade primitive. Les cellules germinatives, ou gonocytes primaires, deviennent des ovogonies, puis des ovocytes, qui se logent dans de petites cavités appelées follicules.

A la puberté, les follicules mûrs, dits "follicules de de Graaf ", se remplissent de liquide. Leur paroi présente, de dedans en dehors, une première couche cellulaire pluristratifiée, la granulosa, puis deux autres membranes : la thèque interne, composée de cellules épithélioïdes (de type endocrine) chargées d'enclaves et de lipides, séparées par de volumineux capillaires, puis la thèque externe, riche en fibres conjonctives. De nombreux follicules

n'arrivent pas à maturité et subissent une involution, dite **atrésie** folliculaire, entraînant la mort de l'oeuf et l'atrophie de la granulosa.

De la puberté à la ménopause quatre ou cinq cents follicules seulement arrivent à maturité, un par mois environ, alternativement dans un ovaire et dans l'autre. Chez la femme réglée, vers le quatorzième jour suivant le début de la menstruation précédente, la follicule se rompt, expulse l'ovocyte qui s'engage dans la trompe avec le liquide folliculaire pour atteindre la cavité utérine. En quelques jours, à la place du follicule rompu, va se développer le corps jaune ou corps progestatif, aux dépens des cellules de la granulosa, qui s'hypertrophient considérablement, se remplissant de lipides et se disposent autour de volumineux capillaires.

Si la femme n'est pas fécondée, le corps jaune menstruel après avoir atteint en dix ou douze jours son plein développement, entre en régression, subit une dégénérescence graisseuse, et laisse finalement place à une cicatrice blanchâtre, dite corpus albicans. Si la fécondation a eu lieu, le corps jaune progestatif se transforme en corps jaune gestatif ou gravidique, qui continue à grossir, mais entrera en régression à partir du cinquième ou sixième mois de la gestation.

3. Hormones ovariennes

Les organes thécaux, les cellules interstitielles, le follicule en voie de maturation et le corps jaune sont la source d'hormones et constituent, en

somme, la glande endocrine ovarienne. C'est pour-
quoi nous avons tenu à les rappeler avant d'abor-
der leurs sécrétions. Ces hormones sont de deux
ordres : des oestrogènes et des substances proges-
tatives. En outre, il est aujourd'hui prouvé que,
l'ovaire, même à l'état physiologique, mais surtout
dans des circonstances pathologiques, peut être la
source d'androgènes.

A - L E S O E S T R O G E N E S

Ces hormones sont à la base de notre expérimentation, aussi allons-nous les étudier d'une manière plus détaillée.

Les Oestrogènes, auxquels on applique d'abord le nom de folliculine, sont produits d'une manière continue par les cellules interstitielles issues de la thèque interne. Mais chaque mois, de façon cyclique, l'ovaire produit à deux reprises une quantité supplémentaire d'hormones : une première fois au début du cycle menstruel (phase dite folliculaire), avec un maximum au moment de l'ovulation, une seconde fois pendant la deuxième phase du cycle (phase lutéale), avec un maximum quelques jours avant la menstruation, mais en quantité moindre qu'à la phase préovulatoire.

Au début de la grossesse, la quantité d'oestrogène produite par les ovaires augmente graduellement : mais, à partir du troisième mois, elle restera très inférieure à celle que produira le placenta.

Métabolisme

Les ovaires, le testicule les corticosurrénales et le placenta ont la propriété de réaliser la synthèse d'oestrogènes radio-actifs à partir de traces d'acétate marqué mis à incuber avec des coupes de ces tissus. Tous ces tissus sont donc des lieux de synthèse d'oestrogènes.

1 - Synthèse

Elles se fait à partir du cholestérol en passant par l'androstène-dione et aboutit à la formation de trois oestrogènes naturels : l'oestrone ou folliculine, l'oestradiol ou dihydrofolliculine et l'oestriol qui serait un catabolite des précédents.

2 - Métabolisme intermédiaire :

a) L'ovaire sécrète 0,1 à 0,2 mg/jour d'oestrogènes (oestrone + oestradiol) ;

b) Les oestrogènes sont libérés dans la circulation générale. Avec le sang circulant, les hormones arrivent aux organes effecteurs où s'exerce leur action.

Leur demi-vie est de 90 minutes, Le passage dans les tissus est donc très rapide. On estime que dans le sg, 50 à 75 % sont liées aux protéines plasmatiques par des liaisons lâches facilement réversibles :

— L'oestradiol est essentiellement lié par le SBP (sex steroid binding plasma protein), qui est une β globuline.

— L'oestrone est, elle, liée préférentiellement à l'albumine.

Pour beaucoup d'auteurs seule la fraction libre des stéroïdes est active. La forme liée serait une forme de réserve. Il y aurait un équilibre entre oestroprotéines et oestrogènes libres.

Pour d'autres, la liaison expliquerait les différences de pénétration des stéroïdes circulants pour les différents tissus.

3- Catabolisme

Le métabolisme des oestrogènes est essentiellement hépatique. C'est là qu'aura lieu le catabolisme oxydatif des oestrogènes donnant des métabolites d'action hormonale faible ou nulle.

L'oestradiol est transformé dans le foie en oestrone qui est elle-même hydroxylée et va fournir l'oestriol. En outre, les stéroïdes dont la solubilité dans l'eau est très limitée, y sont transformés par estérification avec l'acide glycuronique ou l'acide sulfurique, en dérivés hydrosolubles.

4- Elimination

1) Le sang véhicule derechef ces catabolites conjugués dont 80% sont éliminés par le rein dans l'urine.

Les catabolites urinaires sont classiquement l'oestradiol et l'oestriol.

En fait, après injection d'oestrogènes marqués, on ne retrouve que 25% de ces oestrogènes marquées dans les urines :

- soit à l'état libre (1%)
- soit sous forme de glycuronoconjugués (20%)
- soit sous forme de sulfoconjugués (5%)

Le reste de la radio-activité urinaire est retrouvé dans des composés non indentifiés qui résulteraient d'une ouverture du noyau phénolique.

2) Les oestrogènes sont également éliminés dans la bile mais réabsorbés au niveau intestinal, ils entrent dans le cycle entérohépatique.(10%) sont finalement éliminés dans les fèces.

Le cycle entérohépatique permet d'étaler l'inactivation par le foie des oestrogènes dans le temps.

Actions Physiologiques =====

1/ Action sur les voies génitales

Les oestrogènes réparent tous les phénomènes d'atrophie consécutifs à la castration. Ce rôle trophique est leur rôle essentiel.

A - Chez le foetus, le tissu mullérien se développe spontanément en l'absence d'hormones, mais les oestrogènes pourraient accélérer ce développement.

B - A la puberté, le taux de sécrétion des oestrogènes augmente brusquement et entraîne le développement de la vulve, du vagin, de l'utérus et l'apparition d'une morphologie féminine.

C - Pendant la période d'activité sexuelle, les oestrogènes contribuent à régler le cycle menstruel en répétant à chaque cycle leur action sur les trompes, l'utérus, le vagin, la vulve.

* Action au niveau des trompes

Les oestrogènes augmentent la contractilité et le développement de l'épithélium cilié.

* Action au niveau de l'utérus

Les oestrogènes entraînent au niveau de l'endomètre une série de transformations : la muqueuse double son épaisseur et prolifère à partir de la couche basale. De nombreuses mitoses sont visibles. Le chorion devient lâche et spongieux. Les glandes s'allongent mais restent droites. Enfin la longueur des artères spiralées croît.

. au niveau du myomètre les oestrogènes :

- accroissent la contractilité par augmentation de la synthèse locale d'A.T.P. et d'actomyosine;
- augmentent le volume utérin par accroissement de la synthèse protéique ;
- et augmentent la teneur en eau .

* Action au niveau du vagin

On observe une prolifération de la muqueuse à partir des couches basales de l'épithélium avec desquamation des cellules superficielles kératinisées éosinophiles, à noyaux pycnotiques.

Les index éosinophiles et caryopycnotiques passent de 20 à 70%, c'est à dire que 20 à 70% des cellules desquamées sont éosinophiles ou pycnotiques.

Les leucocytes disparaissent des frottis qui deviennent propres.

Les cellules superficielles sont alors très chargées en glycogène.

Enfin le pH devient acide.

* Au niveau de la vulve les oestrogènes sont responsables de la trophicité des petites lèvres et du développement des glandes de Bartholin.

-:-

Toutes ces actions sont dues aux oestrogènes fortes pour l'action sur le corps utérin (myomètre et endomètre) et aux oestrogènes faibles (oestriol et 16 α hydroxyoestrone) pour l'action sur le col du vagin.

Frottis vaginaux, glaire cervicale, biopsie d'endomètre permettent l'étude de l'imprégnation oestrogénique.

Toutefois, en deuxième phase du cycle, les modifications sont dues à l'action synergique oestroprogestative, les oestrogènes ayant préparé le terrain pour les progestatifs.

D- Pendant la grossesse la sécrétion d'oestrogènes par le placenta prend le relais du corps jaune vers le 3^e mois : l'ovariectomie à ce stade n'entraîne pas la grossesse.

Les oestrogènes favorisent le développement des seins, de l'utérus et notamment de l'isthme et permettent avec la progestérone l'implantation de l'oeuf.

2/ Action Morphologique

=====

Les oestrogènes interviendraient dans les modifications des rapports osseux pelviens : élargissement du diamètre bitrochantérien, et dans la répartition des graisses dans la moitié inférieure du corps.

3/ Action tissulaire

=====

Les oestrogènes ont une action vasculaire de vasolidilatation et ont un effet inhibiteur sur la production de l'athérome.

4/ Action Métabolique

=====

1° Les oestrogènes stimulent la synthèse protéique en augmentant la synthèse d'ARN. Les oestrogènes agiraient au niveau de la transcription de l'ADN en ARN ou de la traduction de l'ARN messager en chaîne peptidique. Leur action serait :

- soit une facilitation de l'utilisation d'ARN messager préexistant :
- soit une induction de la synthèse des protéines qui activent l'ARN polymérase qui synthétise elle-même de nouveaux ARN.

2° Ils favorisent la rétention hydrique :

3° Ils favorisent l'absorption intestinale du calcium et la calcification du squelette. On a d'ailleurs récemment mis en évidence un rapport entre calcitonine et oestrogènes.

4° Ils agiraient au niveau enzymatique en favorisant la production de sérine-aldolase et de transhydrogénase qui accroissent le nombre de liaisons riches en énergie. Par contre ils inhibent la glucose 6 phosphate déshydrogénase surrénalienne.

La diversité des actions des oestrogènes, dont les effets sont assez bien précisés à l'heure actuelle implique l'intervention de nombreux mécanismes biochimiques qui eux ne sont pas encore élucidés. C'est pourquoi dans notre expérimentation nous nous sommes limités à observer les transformations histologiques au niveau des tissus qui nous intéressent en nous livrant à une étude morphologique de ces modifications.

B - L A P R O G E S T E R O N E

Elle est sécrétée par les deux éléments du corps jaune : les cellules thécales et les cellules de la granulosa. Elle est donc sécrétée pendant la deuxième partie du cycle menstruel et pendant la grossesse. C'est une hormone à 21 atomes de carbone. Elle circule dans le sang et est rapidement métabolisée après sa conjugaison dans le foie avec l'acide glycuronique. Par hydrogénation elle se transforme en pregnanolone et en prégnandiol que l'on peut doser dans les urines.

La fonction essentielle de la progestérone est d'assurer des conditions favorables au développement de la gestation.

*

* *

- Régulation de l'activité ovarienne -

L'activité ovarienne est essentiellement sous la dépendance des gonadostimulines FSH et LH. La sécrétion de ces gonadostimulines est variable d'une manière cyclique chez la femme. Ces variations dépendent de l'activité hypothalamique par l'intermédiaire des "releasing factors" FSH - RF et LH - RF. Il y aurait au niveau thalamique une activité tonique de base assurant une sécrétion continue et une activité cyclique responsable de la décharge ovulante de LH (Barraclough).

L'activité de ces centres est elle-même en relation avec ;

- d'une part l'élévation ou l'abaissement des concentrations plasmatiques de prégnañdiol ou d'oestrogènes inhibant ou stimulant la sécrétion des RF.

- d'autre part des structures nerveuses plus élevées qui par l'intermédiaire du diencéphale et du cortex cérébral la rendent plus ou moins sensible à des facteurs venus de l'extérieur.

C H A P I T R E I I I

R E V U E D E L A L I T T E R A T U R E

A - RAPPEL DES PRINCIPAUX TRAVAUX D'HISTOLOGIE PORTANT SUR L'ACTION DES OESTROGENES AU NIVEAU DES TISSUS GINGIVAUX.-

Etant donné la ressemblance structurale entre l'épithélium vaginal et l'épithélium buccal, les chercheurs ont naturellement été amenés à étudier les effets des hormones génitales sur l'épithélium oral. Ces orientations reposent au départ sur des faits pathologiques propres à l'épithélium gingival. Ainsi, la gingivite "framboisée" (Mme CHAPUT), la femme enceinte pose le problème de l'action de hormones génitales sur la gencive. C'est pour comprendre de tels problèmes pathogéniques que ZISKIN et ses collaborateurs dès 1940 étudièrent les "Effets de la castration et de l'hypophysectomie sur la gencive et les épithéliums oraux du singe Rhésus "

*

* *

ZISKIN prit trois groupes de singes Rhésus

- le premier groupe fort de 10 sujets normaux servait de référence.

- le second groupe de 7 singes dont 3 mâles et 4 femelles fut castré.

- le troisième groupe composé de 5 singes fut hypophysectomisé.

Les résultats furent les suivants :

* Après la castration ZISKIN constate au niveau de l'épithélium oral des femelles.

1) une tendance à la fragmentation lors des préparations.

2) une diminution d'épaisseur de la totalité de la muqueuse avec une absence de kératine et de granulos~~a~~, des altérations au niveau de la couche épineuse dont les cellules prenaient une disposition de type colonnaire. La couche basale avait perdu de sa netteté et paraissait fondue avec le reste de l'épithélium.

Au contraire chez les mâles castrés on ne trouvait pas de différence notable par rapport au groupe de contrôle et la kératinisation en particulier semblait normale.

* Après hypophysectomie l'épithélium oral montrait pratiquement les mêmes transformations qu'après castration chez les femelles, avec des altérations de la couche épineuse, de la granolus~~a~~ et une kératinisation par petites plages. Le tissu semblait cependant être dans un état de dégénérescence plus marqué.

ZISKIN dans sa discussion mettait tout de même l'accent sur les différences structurales d'un sujet à l'autre, en fonction de l'âge et en fonction de l'inflammation existant au niveau de la muqueuse.

Cet auteur concluait que la castration des singes mâles (3 sujets) entraînait des changements au niveau de la gencive, à type d'hyperkératinisation, changements à rapprocher de ceux occasionnés par l'injection d'oestrogènes. Nous verrons au cours de notre expérimentation que nous ne trouvons pas exactement les mêmes résultats à ce point de vue.

*

* *

En 1941 injectant des hormones mâles toujours sur des singes Rhésus, ZISKIN constatait des transformations de l'épithélium oral à type d'hyperplasie et d'hyperkératinisation. Cette hyperplasie était très marquée au niveau de la couche épineuse, au niveau de la basale, mais aussi au niveau du chorion conjonctif où on notait une augmentation des fibrocytes, une multiplication des trousseaux de fibres collagènes et une apparence homogène presque hyaline de l'ensemble du tissu conjonctif.

L'expérience portait sur 6 singes dont 2 mâles, 2 mâles castrés et 2 femelles normales, et les changements de l'épithélium étaient très marqués naturellement chez les mâles castrés et les femelles.

Continuant ses expériences ZISKIN injectait de fortes doses d'oestrogènes à des singes Rhésus (2 femelles) et constatait que les oestrogènes

entraînaient une hyperplasie du tissu et augmentaient la kératinisation. Dans les régions gingivales normalement kératinisées c'est à dire " la surface de la gencive " la couche kératinisée était épaissie et dans des régions où la kératine est normalement absente, comme la face interne des lèvres, les oestrogènes provoquaient l'apparition de cette couche. ZISKIN estimait que cet effet concordait avec l'action des oestrogènes au niveau de l'épithélium vaginal.

En effet au niveau du vagin les oestrogènes entraînent une prolifération de la muqueuse avec accumulation de glycogène dans les couches superficielles, desquamation des éléments cornifiés parmi lesquels prédominent les cellules éosinophile à noyau pycnotique.

ZISKIN a surtout été préoccupé par le problème de l'hyperkératinisation. Cette tendance à rapprocher l'hyperkératinisation de l'épithélium vaginal de celle qu'il constatait au niveau de l'épithélium buccal lui faisait négliger d'autres éléments d'appréciation malgré le matériel de choix dont il disposait.

On peut trouver une cause à cette tendance de ZISKIN en relisant ses Travaux; en effet ZISKIN avait sa théorie sur la kératinisation par les oestrogènes. Il pensait que " les hormones oestrogènes provoquaient la kératinisation et l'hyperplasie de la même manière que les hypovitaminoses A, au niveau des épithéliums ".

ZISKIN distinguait trois voies pour arriver à ce résultat.

1) Soit une action dépressive des oestrogènes sur l'hypophyse antérieure qui à son tour inhiberait la glande thyroïde. Le manque de sécrétion thyroïdienne ne permettant pas la transformation de la provitamine A en Vitamine A, aboutirait donc aux phénomènes observés.

2) Soit une action directe des oestrogènes sur la thyroïde inhibant ainsi la sécrétion thyroïdienne et aboutissant au même résultat.

3) Soit une action encore plus directe des oestrogènes sur l'épithélium oral, augmentant le métabolisme au niveau de cette muqueuse de telle sorte que la vitamine A serait trop rapidement dégradée et ne pourrait pas avoir ses effets régulateurs de l'activité cellulaire.

Il semble que ZISKIN ait eu tendance à trop vouloir jongler avec les mécanismes hormonaux qui se révèlent chaque jour plus complexes et en particulier ses affirmations sur les relations Vitamines A et oestrogènes n'ont pas été confirmées.

Au contraire JENKINS fait état de travaux non publiés de JOBLING qui porteraient sur les mêmes expérimentations mais dont les résultats ne sont pas concordants. JENKINS (1970 "Oral Physiology") conclue même dans son chapitre consacré aux effets des hormones sexuelles sur la gencive et la muqueuse orale, que la question de l'influence des hormones sexuelles sur la muqueuse buccale n'est pas encore clairement résolue.

Heureusement d'autres travaux allaient suivre ceux de ZISKIN et apporter des éléments nouveaux.

*
* *

Il nous faut d'abord citer ceux de GLICKMAN et QUINTARELLI et ceux allant dans le même sens de GLICKMAN et PIROSHAW (1957-1958). Ces recherches étudient les effets de l'ovariectomie sur les tissus parodontaux des souris albinos divisées en deux groupes. Les premières âgées de 4 à 6 semaines. Les secondes âgées d'un an environ.

L'ovariectomie chez les souris âgées de 4 à 6 semaines entraînait une ostéoporose au niveau de la jonction desmodonte - os alvéolaire.

L'ovariectomie entraînait aussi une réduction de la densité des trousseaux fibreux de collagène du ligament desmodontal.

Chez les souris âgées de 1 an (période de la cessation physiologique de l'oestrus), on ne relevait pas de changements par rapport aux groupe témoin.

Au niveau du desmodonte chez les souris âgées de 4 à 6 semaines, le nombre des cellules était diminué. La différenciation des fibroblastes en ostéoblastes et cémentoblastes paraissait interrompue. La densité des fibres collagènes était diminuée et les trousseaux de fibres paraissaient désorganisés.

Les fibrilles étaient d'apparence plus mince et plus filamenteuses.

Tous ces changements étaient très marqués si le prélèvement histologique était pratiqué quatre mois après l'ovariectomie.

Ces expériences avaient le mérite de compléter celles de ZISKIN et on pouvait déjà conclure de manière certaine que l'ovariectomie, et donc, vraisemblablement, la privation en oestrogènes, entraînait une dégénérescence plus ou moins marquée des différents éléments parodontaux.

LITWACK, KENNEDY et ZANDER complétèrent en 1970 les recherches précédentes en étudiant la réponse de l'épithélium oral à l'ovariectomie suivie de l'administration d'oestrogènes, de manière à observer le mécanisme de la suppléance au niveau des épithéliums vaginal et oral.

Ces auteurs ovariectomisèrent 8 singes, et 4 des animaux reçurent ensuite 0,1 mg d'oestradiol 3 fois par semaine durant 4 mois.

Une heure avant le sacrifice les animaux recevaient une dose d'oestradiol marqué (H^3 Thymidine). Les animaux ovariectomisés qui avaient reçu de l'oestradiol présentaient un épithélium vaginal épais alors que les autres avaient une couverture épithéliale mince et souvent ulcérée.

L'épithélium vaginal des animaux ovariectomisés puis traités aux oestrogènes montrait :

- 1°) une tendance à l'acanthose,
- 2°) moins de cellules basales par millimètre de membrane basale,
- 3°) un plus grand nombre de cellules marquées que les animaux ne recevant pas d'oestrogènes.

Par contre la muqueuse orale des deux groupes de singes était uniformément épaisse, normalement parakératosique avec quelques plages de kératinisation. Apparemment, il n'y avait donc pas de changement au niveau de la muqueuse orale.

Pourtant les 3 critères envisagés plus haut pour le vagin avaient changé dans un pourcentage moindre cependant.

En effet si les 3 critères étaient multipliés par 4 au niveau du vagin, ils n'avaient fait que passer de 0 à l'unité au niveau de l'épithélium oral.

Pour ces auteurs, il y avait donc, sensibilité de l'épithélium oral aux oestrogènes mais la réceptivité de cet épithélium était quatre fois moindre que celle du vagin.

Il semble en particulier d'après ces auteurs qu'aux doses administrées (qui correspondent à la sécrétion normale en oestrogènes) il n'y ait pas de kératinisation notable de l'épithélium oral, contrairement à ce que prétendait ZISKIN.

Reprenant l'emploi des oestrogènes marqués, FORMICOLA, WEATHERFORD et GRUPE toujours en 1970

ont ovariectomisé de leur côté 20 rats et étudié l'imprégnation oestrogénique des tissus gingivaux en injectant une heure avant le sacrifice de l' H^3 oestradiol. Après dissection les tissus gingivaux étaient pesés et homogénéisés. Les résultats portaient sur les dosages de l' H^3 oestradiol et sur l'examen chromatographique des extraits de tissus gingivaux. Ces auteurs constatèrent les faits suivants :

- l' H^3 oestradiol était retrouvé dans les extraits oraux dès que la dose injectée dépassait 0,13 g/100 mg de poids d'animal vivant.

- La plus forte concentration gingivale se trouvait une heure après l'injection, alors qu'à ce moment là, la concentration au niveau de l'utérus était quatre fois moindre.

- Quatre heures après l'injection les concentrations utérines et gingivales étaient semblables.

- Au bout de 24 heures la concentration au niveau de l'utérus était le triple de celle des extraits oraux.

A travers les différentes expérimentations que nous avons examiné il semble bien prouvé que la muqueuse orale retienne les oestrogènes et plus précisément soit un récepteur précoce de ces hormones.

Par contre la façon dont ces hormones agissent aux niveaux des tissus buccaux n'est pas encore complètement élucidée, comme nous l'avons écrit précédemment à propos des travaux de ZISKIN.

Pourtant LINDHE et HUGOSON ont commencé à approfondir le problème.

Ces auteurs ont essayé de modifier la vascularisation et la perméabilité des vaisseaux gingivaux en voie de régénération, par une élévation brutale et prolongée du taux des oestrogènes et de la progestérone.

Ils ont pratiqué l'excision de tissus gingivaux chez des chiennes auxquelles ils ont ensuite administré intramusculairement 25 mg de progestérone et 1 mg d'oestrogène chaque jour pendant 10 semaines à partir du 40^e jour après l'excision.

L'administration d'hormones a entraîné le doublement de la quantité de fluide gingival éliminé.

Par contre ces auteurs n'ont pas relevé de changement dans les " dimensions " gingivales.

Ils ont conclu que l'administration d'hormones sexuelles entraînait une intensification de la circulation et de la perméabilité vasculaire au niveau gingival.

Dans une autre expérimentation LUNDGREN, MAGNUSSON et LINDHE auraient démontré que les oestrogènes et l'association progestérone-oestrogène n'ont pas d'influence particulière sur le degré de prolifération des cellules épithéliales.

Etudiant aussi l'association oestrogènes-progestérone, puis chacune de ces hormones séparément au niveau gingival BARANSKA, LUCIAK et SZULIK ont ovariectomisé des rats et leur ont ensuite donné

une suppléance en oestrogènes et progestérone.

Ces auteurs après avoir sacrifié les animaux ont étudié les tissus gingivaux par rapport à un lot de témoins.

Ils ont constaté premièrement que le manque de progestérone et d'oestrogènes après l'ovariectomie entraînait des changements pathologiques au niveau de l'épithélium gingival.

Il leur est apparu ensuite en administrant uniquement des oestrogènes, que ceux-ci entraînaient une hyperkératose de l'épithélium ainsi que sa dégénérescence glycogénique et la formation d'infiltrats inflammatoires.

La progesterone quant à elle entraînait avant tout une hyperplasie de l'épithélium.

*

*

*

L'utilisation des contraceptifs oraux suscitant un grand intérêt dans le monde médical depuis ces dernières années BARATIERI et GAGLIARDI en 1971 ont étudié l'action de l'association oestrogène-progestérone en administrant des doses plus ou moins élevées de contraceptifs oraux à des lapines vierges

et en effectuant des prélèvements gingivaux au bout d'un, deux, trois et quatre mois.

- Au bout d'un mois ils constatèrent une prolifération diffuse de l'épithélium, qui était hyperplasique.

Ils notaient une tendance à l'acanthose.

Ils notaient aussi une dégénérescence "hydropique" avec oedème intracellulaire au niveau du "stratum spinosum".

La couche basale était le siège d'un grand nombre de mitoses.

Le tissu conjonctif paraissait présenter une grande activité fibroblastique d'une part et une tendance aux infiltrats inflammatoires d'autre part.

L'apparition de nombreux capillaires, de néo vaisseaux et d'une augmentation générale du diamètre des vaisseaux confirmait cette hyper-vascularisation.

- Au bout de deux mois les images étaient pratiquement semblables avec des caractères un peu plus accentués au niveau de l'épithélium et l'apparition de nombreux faisceaux collagéniques dans le conjonctif. La réaction à l'APS était fortement positive au niveau des couches intermédiaires et superficielles de l'épithélium.

- Au bout de trois mois l'épithélium était hyperplasique et très irrégulier de forme au niveau de la basale.

Le stratum spinosum présentait de nombreuses vacuoles, signes de dégénérescence hydropique, et des espaces inter-cellulaires élargis.

La couche superficielle apparaissait hyperkératosique et la réaction à l'APS était toujours fortement positive. Au niveau du conjonctif les infiltrats inflammatoires, la densité cellulaire en fibroblastes avaient diminué, et la vascularisation présentait un aspect plus normal.

- Au bout de quatre mois, atténuation du caractère hyperplasique de l'épithélium mais persistance d'un épaissement de la zone superficielle avec hyperkératose.

Au niveau du conjonctif apparition d'une véritable fibrose collagénique.

L'imprégnation à l'APS était similaire aux précédents prélèvements.

Cette expérimentation de BARETIERI et GAGLIARDI est intéressante par la description qu'elle comporte des transformations de la structure de l'épithélium, dans le temps et nous retrouverons beaucoup de ces éléments dans notre expérimentation.

Nous terminerons cette partie de l'exposé sur le rappel des travaux de SILVERMAN et SHOUSE qui se rapprochent aussi de notre étude car pour la première fois nous voyons apparaître des références à l'être humain.

Ceci est important car tous les auteurs précédents ont souligné les différences d'une race d'animaux à une autre et par conséquent à l'homme.

SILVERMAN et SHOUSE ont pris deux groupes de femmes :

- un premier groupe de 22 femmes normales en activité génitale chez qui ils pratiquèrent des frottis buccaux deux fois par semaine pendant deux mois.

- un second groupe formé de 14 femmes post-ménopausiques âgées de 49 à 77 ans qui étaient traitées par de faibles doses d'oestrogènes oraux pour de l'ostéoporose. (Doses de 0,50 à 1,20 mg par jour. Dans ce groupe furent effectués des frottis buccaux et vaginaux mais aussi des biopsies de la muqueuse buccale avant et pendant le traitement.

Dans le premier groupe les auteurs n'ont pas constaté de changements cycliques au niveau des frottis buccaux.

Dans le second groupe les auteurs n'ont pas remarqué de changements aussi bien au niveau des frottis, qu'au niveau des biopsies, avant et après l'administration thérapeutique d'oestrogènes.

Par contre les frottis vaginaux montraient une imprégnation oestrogénique normale.

Les auteurs concluent, que ni les oestrogènes naturels sécrétés par l'organisme, ni les substances pharmacologiques ayant un effet oestrogénique ne peuvent avoir un quelconque effet sur la kératinisation de l'épithélium oral.

Cette expérimentation appelle quelques réserves que nous envisagerons plus loin.

En outre cette expérimentation nous montre qu'il existe une autre voie d'approche des effets des oestrogènes sur les tissus oraux, voie que nous allons évoquer, dans la seconde partie de ce chapitre.

B - APERCU DES TRAVAUX DE CYTOLOGIE SUR L'ACTION DES OESTROGENES AU NIVEAU GINGIVAL.-

* SILVERMAN dans le travail cité précédemment avait pratiqué des frottis buccaux chez ses patientes mais n'en avait pas obtenu de résultats valables et avait d'ailleurs souligné qu'il n'y avait pas de corrélation entre frottis buccaux et vaginaux au cours du cycle menstruel.

* MUHLEMAN dès 1948 avait étudié l'indice de kératinisation de l'épithélium gingival et avait observé qu'il était minimal pendant la menstruation et maximal entre les règles.

Le même MUHLEMAN dans des travaux ultérieurs ne constatait pas de similitude entre les fluctuations de la muqueuse gingivale et celles de la muqueuse vaginale. (tout comme SILVERMAN).

* PAPIC et GLICKMAN en 1950 ont abordé le problème statistiquement sur 215 femmes en activité génitale normale :

- Ils en ont conclu que les degrés de kéra-

tinisation établis sur des échantillons prélevés sur tout un groupe de patientes à différentes périodes de leur cycle menstruel présentaient de grosses différences.

- Ils ont constaté aussi qu'il n'existe pas de corrélation entre les variations de kératinisation et le cycle menstruel.

- Par contre il existe une relation entre la diminution du degré de kératinisation et l'augmentation de l'âge. La diminution du taux de kératinisation au moment de la ménopause est aussi nettement mise en évidence.

* En 1970 après un nouvel essai de comparaison entre frottis vaginaux et buccaux STOYAN à son tour estimait qu'il n'y avait pas de corrélation entre vagin et muqueuse orale.

* Au contraire BENQUE (1971) utilisant la technique des frottis buccaux et gingivaux sur 132 femmes dont la majeure partie étaient atteintes de parodontopathies a pu mettre en évidence une relation entre cycle vaginal et cycle oral : " la courbe de kératinisation de la gencive chez la femme normale et en activité génitale présente deux maxima, l'un au 6^e jour l'autre au 22^e jour du cycle menstruel. Surtout, il y a une chute de la kératinisation au 14^e jour, au moment de l'ovulation, la constance de ce résultat lui donne sa valeur ".

La technique des frottis a donc droit de cité dans l'étude de l'imprégnation hormonale des tissus oraux. Ses avantages résident dans la facilité du prélèvement et surtout dans le fait qu'elle n'est pas traumatisante pour le patient.

Au contraire la technique biopsique a pour principal inconvénient cet aspect chirurgical pour le patient, mais aussi et surtout le fait qu'elle lèse des tissus gingivaux indispensables au parodonte.

Pourtant elle est irremplaçable, l'un des auteurs précédents conclue d'ailleurs son étude par ces mots : " La technique des frottis utilisée pour " ce travail peut généralement être reconnue comme " valable, mais nous obtiendrons certainement des " éléments plus sûrs à partir de biopsies gingivales".

En réalité dans l'étude des tissus oraux il semble que la solution n'est pas l'utilisation d'une seule des deux techniques possibles mais plutôt l'association de la biopsie et de la méthode des frottis en profitant des avantages de chacune de ces méthodes complémentaires.

C H A P I T R E I V

P R O T O C O L E E X P E R I M E N T A L

A - M A T E R I E L

=====

Le matériel de notre étude était constitué par les tissus gingivaux d'hommes âgés de plus de 70 ans.

- D'une part 5 prélèvements témoins effectués sur des patients non traités et 2 prélèvements témoins effectués chez des adultes jeunes.

- D'autre part 7 prélèvements effectués chez des patients traités par les oestrogènes et qui présentaient des dates de début de traitement comprises entre un an et 15 jours.

Les prélèvements ont porté sur la gencive attachée, entre la jonction muco-gingivale et le sillon marginal ; dans certains cas la biopsie a été assez large pour comporter une zone de gencive libre.

B - M E T H O D E S

=====

Les specimens prélevés ont été fixés puis inclus dans des blocs de paraffine, coupés au microtome et enfin colorés.

Afin d'obtenir les renseignements que nous recherchions trois colorations ont été employées :

1) Coloration à l'Hématoxyline - Eosine

C'est la coloration universellement employée par les Histologistes.

§ L'Hématoxyline,

était connue des indigènes d'Amérique Centrale qui longtemps avant la conquête espagnole, teignaient déjà les textiles avec l'extrait de bois de Campêche (Hématoxylon Campechianum).

En fait c'est l'hémateïne (qui se forme après oxydation de l'hématoxyline), qui est responsable de la coloration.

Hématoxyline ou Hématéine sont employées sous forme de laques que l'on nomme Hemalun. Le nombre des formules d'hémalun est considérable et nous avons employé pour ce travail l'hémalun de Mayer.

L'hématoxyline donne la coloration nucléaire en faisant apparaître les noyaux en bleu ou en violet.

* L'Eosine

est ensuite utilisée sous forme diluée comme colorant de fond.

L'Eosine fait apparaître les cytoplasmes plus ou moins teintés en rouge suivant leur acidophilie.

Les structures fibreuses, par cette coloration, ne sont identifiables que grâce à leurs caractères morphologiques et pour avoir une idée précise de leur structure microscopique il faut pratiquer des colorations spéciales telles que le Trichrome de Masson.

2) Coloration par 1^{er} Trichrome de Masson

Il s'agit d'une coloration élective des fibres collagènes. La méthode utilisée dérive de celle de MALLORY (1900), reposant sur la mise en oeuvre de l'acide phosphomolybdique pour limiter aux fibres collagènes la prise de colorants tels que le bleu d'aniline.

Le Trichrome de Masson est un perfectionnement important de la Méthode de MALLORY en ce sens que la coloration nucléaire est assurée par une laque farrique d'hématoxyline, d'où l'obtention de colorations bien plus claires que celle de MALLORY pour les structures intracellulaires, alors que tous les avantages du bleu d'aniline en tant que colorant du collagène sont conservés.

Le mode opératoire original de cette méthode comporte une coloration des noyaux par l'hématoxyline de REGAUD suivie d'une différenciation par l'alcool picriqué ; les cytoplasmes sont ensuite colorés par le fuchsine acide ; un traitement par l'acide phosphomolybdique dépouille les fibres collagènes qui sont ensuite colorées par le bleu d'aniline.

Comme le préconise GABE, nous utilisons l'Hématoxyline de WEIGERT d'un maniement plus simple que celle de REGAUD.

Avec cette coloration les noyaux sont colorés en brun-noir, la teinte des cytoplasmes va du rouge vif au brun-noir ; les fibres collagènes et les structures riches en mucopolysaccharide acides sont colorées en bleu ; les grains de sécretion sont bien différenciés.

Avec cette coloration la précision de la coloration des fibres collagènes d'une part, des autres structures fibreuses d'autre part évite toute hésitation lors de l'interprétation des coupes.

3) Mise en évidence du Glycogène par la Méthode à l'Acide périodique - Schiff (A.P.S. ou P.A.S.)

Il s'agit d'une réaction histochimique d'oxydation. En effet c'est grâce aux réactions d'oxydation que l'étude histo-chimique des glucides a accompli les plus spectaculaires parmi ses progrès récents.

Cette méthode comporte trois temps :

- Le premier est l'oxydation des glucides dans la coupe étudiée. Découverte par WALAPRADE (1928), l'oxydation périodique est devenue depuis 1950 la méthode de base de l'histochimie des polysaccharides.

En milieu acide (à un ph voisin de 2), la chaîne carbonique est rompue entre les deux atomes de carbone qui portent les groupements oxydés. Dans le cas des polysaccharides les cycles pyrane et furane sont ouverts, mais le squelette macromoléculaire ne subit pas d'altération. Dans les conditions normales cette réaction ne progresse pas au delà du stade aldéhyde ce qui la rend d'une utilisation facile.

Le deuxième temps est la détection des carbonyles apparus à la suite de l'oxydation.

Les réactions colorées mettant en évidence le groupement carbonyle sont dominées par les méthodes utilisant le réactif de SCHIFF (1867). Ce réactif utilisé d'abord chimiquement est devenu un des piliers de l'histochimie. Le principe repose sur la transformation de la fuschine basique sous l'action

de l'anhydride sulfureux, en un composé incolore qui est le réactif lui-même.

En présence de groupements aldehydes, une molécule de réactif se condense avec deux molécules d'aldehyde et un réarrangement moléculaire transforme le composé en un corps coloré dont la teinte est due à un chromophore quinonique.

Nous avons utilisé un réactif de SCHIFF préparé suivant la méthode Coleman.

Le résultat positif de la réaction de SCHIFF se traduit par l'apparition, dans les structures contenant des carbonyles primaires, d'une couleur qui va du rouge au brun-violet.

- Dans un troisième temps on peut pratiquer une coloration de fond. Pour les coupes étudiées nous avons coloré avec l'hémalum de MEYER.

C - PARAMETRES ETUDIES =====

Sur les coupes obtenues, nous avons étudié différents paramètres histologiques que nous allons maintenant exposer :

* Au niveau de l'épithélium

1°/ - L'épaisseur de l'épithélium, du spécimen étudié en mesurant la distance entre la couche basale et la partie externe de la couche superficielle. Ce paramètre indique la présence ou l'absence d'hyperplasie ou d'atrophie.

2°/ - La valeur quantitative de l'acanthose, en mesurant la distance entre la couche la plus superficielle et l'extrémité des doigts acanthosiques les plus développés. Ce paramètre permet de chiffrer le degré d'acanthose.

3°/ - L'épaisseur de la couche superficielle, c'est à dire, de la couche située au-dessus de la couche granuleuse.

4°/ - Nous avons apprécié le degré de Kératinisation de la couche superficielle.

5°/ - Nous avons apprécié l'importance de l'imprégnation glycogénique, grâce à la réaction du P.A.S.

* Au niveau du Chorion

1°/ - Nous avons apprécié la valeur de la vascularisation (au point de vue du nombre de vaisseaux uniquement).

2°/ - Nous avons noté la présence ou l'absence d'infiltration inflammatoires et leur importance.

3°/ - Nous avons apprécié l'importance quantitative et qualitative du feutrage collagène.

CHAPITRE V

RESULTATS et DISCUSSION

A - LECTURE DES RESULTATS

=====

N°1 - Mr. P... : traité depuis 15 jours par le Diéthylstilboestrol; dose : 100 mg par jour pendant la première semaine et, au moment du prélèvement 50 mg par jour.

La biopsie porte sur un septum interdentaire et montre une partie médiane de gencive attachée, encadrée de deux parties latérales de gencive libre.

Le sujet était atteint de maladie parodontale depuis longtemps.

a) L'épithélium

- . Son épaisseur est de 260 μ environ.
- . Il est très acanthosique puisque il atteint plus de 600 μ au maximum de son acanthose.
- . La granuleuse comprend deux à trois couches cellulaires.
- . La zone superficielle mesure 10 μ et est composée de 3 couches de cellules parakératosiques.
- . On trouve par endroit des polynucléaires dans l'épithélium.

b) Le Chorion conjonctif

- La trame conjonctive visible au centre du prélèvement et constituée de trousseaux de collagène est d'une densité normale.(+)

- La vascularisation du chorion paraît être en voie d'augmentation avec présence de néovaisseaux et de néocapillaires surtout.(+++)

- Au niveau du chorion qui soutient les zones de gencive libre, cette trame de fibres conjonctives est très peu visible, noyée dans un infiltrat lymphoplasmocytaire riche.(++)

c) A.P.S. : (+++)

La réaction est moyennement positive. La localisation du glycogène se fait préférentiellement au niveau des cellules les plus superficielles.

Elle apparaît au niveau de la couche épineuse par une accumulation de grains de glycogène qui se limite à la partie basale de la cellule

N°2 - M.S... 78 ans

Diéthylstilboestrol depuis 15 jours à la dose de 100 mg par jour.

Pour ce malade nous possédons une biopsie gingivale avant traitement et une biopsie au bout de 15 jours de traitement.

a) L'épithélium

- . Son épaisseur est de 200 μ environ
- . La tendance à l'acanthose correspond à la normale puisqu'on trouve au maximum 300 μ environ.
- . La granuleuse est composée de trois assises cellulaires et montre des signes de parakératose.

. La couche superficielle épaisse aussi de 3 assises de cellules, mesure 20 μ et est parakératosique.

b) Le conjonctif

- La trame collagène est dense aussi bien au niveau de la lamine propria qu'au niveau du chorion (+++)

- La vascularisation est très peu développée.(+)

Il n'y a pratiquement pas de traces d'infiltrats inflammatoires.

c) A.P.S. : (++++)

Sur le prélèvement effectué avant le traitement on trouvait quelques plages diffuses et discrètes de glycogène au niveau de la couche granuleuse de l'épithélium.

Après administration de 100 mg d'oestrogènes pendant 15 jours, les polysaccharides se trouvent regroupés à la partie la plus superficielle de l'épithélium, là où devrait normalement se trouver une zone kératineuse.

L'imprégnation constituée de gros grains de glycogène commence au niveau de la couche épineuse en garnissant la partie basale des cellules.

Au niveau de la " granulosa ", elle occupe les deux tiers de la cellule en respectant le noyau, la densité maximale se trouve dans la zone sous-nucléaire.

Au niveau des couches superficielles, on est en présence d'un amas de polysaccharides dans lequel on a du mal à retrouver les limites cellulaires, et dans lequel les noyaux ont disparu.

N°3 - Mr. L...

Diéthylstilboestrol depuis 1 mois à la dose de 100 mg par jour.

a) L'épithélium

- . Son épaisseur est de 300 μ environ
- . L'acanthose est importante puisqu'elle atteint 600 μ
- . La granuleuse est composée de deux couches cellulaires parakératosiques
- . La couche superficielle est composée d'une seule assise cellulaire et mesure 5 μ , elle est très parakératosique.

b) Le conjonctif

- . Le collagène est composé de trousseaux de fibres moyennement denses où l'on voit de nombreuses cellules (+++)
- . La vascularisation de ce chorion est normalement développée.(++)

. Les infiltrats lympho plasmocytaires sont très nombreux et sont la preuve d'une inflammation chronique au niveau de ce prélèvement (++++)

c) A.P.S. (++++)

Le glycogène apparaît dès les premières couches cellulaires de la spinosa, et l'imprégnation de polysaccharides devenant de plus en plus importante finit par remplir les cellules des couches superficielles et former ainsi une bande continue à la surface de l'épithélium. Sur ce prélèvement les grains de glycogène sont particulièrement serrés dans les cellules du fait de leur abondance, mais respectent toujours les espaces inter-cellulaires.

N°4 - M. L...

Diethylstilboestrol 100 mg par jour pendant un mois puis 50 mg par jour le mois suivant.

Le prélèvement a été effectué après deux mois de traitement.

a) L'Epithélium

. L'épaisseur de cet épithélium est de 280 μ environ.

. Sur ce prélèvement on ne retrouve pas de digitation acanthosique et l'acanthose maximale n'atteint que 350 μ .

. La couche granuleuse est épaisse puisqu'elle est composée de 5 à 6 assises cellulaires.

. La couche superficielle est épaisse de 8 μ et formée de deux assises de cellules parakératosiques.

b) Conjonctif

. Le nombre de fibres collagènes et la densité de ces fibres apparaît normale (+++).

. La vascularisation est très développée et caractérisée par la présence de nombreux capillaires (+++).

. On ne trouve que des traces discrètes d'amas lympho-plasmocytaires.(+)

c) A.P.S. (+++)

- Les polysaccharides apparaissent au milieu de la couche épineuse, sous forme de granulations primaires dont la densité augmente au fur et à mesure que l'on se rapproche de la superficie.

- Le glycogène respecte toujours les espaces inter-cellulaires.

N°5 - Mr.F...

Diéthylstilboestrol 100 mg par jour depuis deux mois au moment de la biopsie.

L'épithélium est très semblable de par sa structure à celui du prélèvement précédent, par contre au niveau du chorion on trouve des différences dues peut être aux doses doubles d'oestrogènes (100 mg au lieu de 50 mg).

a) L'épithélium

- . Son épaisseur est de 220 μ en moyenne.
- . Les digitations acanthosiques atteignent presque 500 μ .
- . La granuleuse est très parakératosique et composée de 2 à 3 assises cellulaires.
- . La couche superficielle mesure 6 μ d'épaisseur et est formée d'une seule couche de cellules très parakératosiques.

b) Le conjonctif

Il est très peu vascularisé (+) et ne présente pas de signes patents d'inflammation (+)

Le collagène est dense et épais (+++) quoique par endroits on note quelques aspects dégénératifs.

c) A.P.S. : (++)

La réaction est ici légèrement positive
Les polysaccharides existants ont toujours la même localisation. Cependant on note une abondance supérieure en grains

de glycogène dans les cellules dont le noyau a dégénéré.

N°6 - Mr. de B...

Diéthylstilboestrol depuis un an à des doses décroissantes : 100 mg en début de traitement pour terminer à 25 mg au moment du prélèvement.

a) L'épithélium

- . L'épaisseur de l'épithélium est de 250 μ environ c'est à dire dans la moyenne.
La tendance à l'acanthose est aussi normale puisque la plus grande digitation mesure 500 μ c'est à dire le double de l'épaisseur de l'épithélium.
- . La granuleuse composée de 2 à 3 couches cellulaires est légèrement parakératosique.
- . La couche superficielle épaisse de 12 μ montre une tendance à l'orthokératinisation.

b) Le conjonctif

Il est peu vascularisé (+) et ne présente pas d'infiltrats lympho-plasmocytaires au niveau de la gencive attachée (+)

Le collagène est très dense avec de nombreux trousseaux et de nombreux fibrocytes

c) A.P.S. : (++)

La réaction est moyennement positive.
On trouve des grains de glycogène à partir de la couche granuleuse.
Dans les couches superficielles le matériel polysaccharidique est plus important.

N°7 - Mr. D...

Diéthylstilboestrol depuis un an au moment de la biopsie, la dose quotidienne de 100 mg au début du traitement a progressivement été diminuée jusqu'à 25 mg par jour.

a) L'épithélium

- . Epaisseur 200 μ et tendance à l'acanthose normale (400 μ en moyenne pour l'acanthose).

La granuleuse comprend 3 à 4 couches cellulaires où la parakératose est discrète.

- . La couche superficielle épaisse de 15 μ est formée de 2 à 3 couches de cellules qui montrent une nette tendance à l'orthokératose.

b) Conjonctif

On trouve dans le chorion :

- une vascularisation très peu développée (+).
- de rares infiltrats lympho-plasmocytaires, plus fréquents dans les zones proches de l'attache épithéliale (+).
- ailleurs le chorion est occupé par

d'épais trousseaux de collagènes, aboutissant à une véritable fibrose du conjonctif (++++).

- malgré cette fibrose le nombre des cellules conjonctives est toujours important.

c) A.P.S. : (+++)

- La réaction est :

.positive dans la zone épithéliale qui recouvre le tissu conjonctif fibreux et qui correspond d'ailleurs à la zone où se trouvent localisées les quelques plages kératinisées.

.La localisation des grains de glycogènes est toujours identique aux autres spécimens au niveau des cellules, ainsi qu'au niveau des différentes couches de l'épithélium.

B - DISCUSSION DES RESULTATS

=====

Certains éléments donnent à ce travail son originalité, mais aussi sa difficulté d'interprétation.

1°) Le choix des sujets puisqu'il s'agit d'hommes de plus de 70 ans chez qui, jusqu'à maintenant, les tissus gingivaux avaient été, il faut bien le reconnaître, assez peu étudiés.

2°) Le fait d'administrer des oestrogènes à des hommes. En effet la plupart des expériences comportant l'administration d'oestrogènes ont été effectuées chez des animaux femelles. Quant au travail de SILVERMAN, nous savons qu'il portait sur la gencive de femmes.

L'avantage de l'administration d'oestrogènes à des hommes est important car cette caractéristique permet à l'action des oestrogènes de s'exercer sur des tissus qui n'ont pratiquement pas été imprégnés précédemment. En effet on tient pour négligeable comme nous l'avons vu plus haut, la sécrétion oestrogéniques de l'homme par rapport à celle de la femme.

3°) Enfin et surtout les doses administrées qui représentent au minimum 25 fois la sécrétion physiologique normale chez la femme en activité génitale et au maximum 100 fois cette sécrétion. Même si toute la dose ingérée n'est pas assimilée, on atteint tout de même des taux d'oestrogènes qui

n'avaient jamais été envisagés jusqu'à maintenant au niveau des tissus gingivaux, humains ou mêmes expérimentalement chez l'animal.

Les conditions originales et particulières de ce travail ont pour conséquence l'absence de véritables points de comparaison avec la littérature.

Aussi ne pouvons-nous établir une véritable discussion, mais plutôt un exposé des résultats à la lumière des travaux publiés.

1°/ L'HYPERPLASIE ET L'ACANTHOSE : TABLEAU N°1 -----

Sur le premier graphique on trouve :

. en ordonnée les épaisseurs des épithéliums étudiés, exprimés en microns.

. en abscisse

1°/ - les deux témoins jeunes

2°/ - les cinq témoins âgés

3°/ - les sept malades étudiés

A - L'HYPERPLASIE

On remarque que si on prend comme normales les valeurs relevées chez les deux témoins jeunes T1 et T2, les valeurs trouvées chez les témoins âgés et notamment T3 - T4 - T5 - T6 - sont nettement inférieures et traduisent donc une tendance à l'amincissement de l'épithélium avec l'âge.

Il semble en effet qu'entre 25 et 65 ans environ l'épaisseur de l'épithélium passe d'environ 300 microns à 150 microns: soit une diminution de moitié environ. Chez nos malades traités par les oestrogènes M1 à M7, la moyenne se situe aux alentours de 250 microns. Il semble donc qu'il y ait une hyperplasie relative de l'épithélium qui retrouve l'épaisseur qui était la sienne chez l'adulte jeune. ZISKIN dans ses expérimentations et plus récemment BARATIERI et GAGLIARDI ainsi que BARANSKA ont constaté ce phénomène.

Il faut cependant noter que cette hyperplasie n'a rien de comparable avec celle entraînée par l'administration de progestérone seule, comme l'a montré BARANSKA.

En conclusion, on peut dire que les oestrogènes semblent entraîner un rajeunissement de l'épithélium.

B - L'ACANTHOSE

L'acanthose est très variable d'un sujet à l'autre et il ne semble pas que l'administration d'oestrogènes provoque une augmentation ou une diminution de l'acanthose, qui en règle générale est égale au double de l'épaisseur normale de l'épithélium.

BARATIERI, au contraire a relevé une tendance à l'acanthose.

2°/ LA COUCHE SUPERFICIELLE OU DESQUAMANTE :

TABLEAU N° 2

En ordonnée on trouve exprimée en microns l'épaisseur de cette couche superficielle qui sera soit à tendance parakératosique plus ou moins marquée,

soit à tendance orthokératosique. Nous disons bien à tendance orthokératosique, car la muqueuse orale ne subit qu'une kératinisation partielle dans les meilleurs cas, et que le plus souvent, 50 à 70% des cas suivant les auteurs, elle est parakératosique.

En abscisse nous retrouvons nos témoins et malades.

On remarque sur ce graphique que :

- * chez le sujet jeune, l'épaisseur de la couche superficielle est d'environ 30 microns et l'épithélium présente une bonne kératinisation.

- * chez le sujet âgé non traité, l'épaisseur moyenne est d'environ 12 microns et que l'épithélium est très parakératosique (T3 - T4 - T6-T7).

- * chez les sujets traités depuis 1 à 2 mois, (M3 - M4 - M5) l'épaisseur de la couche superficielle semble encore diminuer (moyenne 6 microns) et la parakératose est toujours aussi importante.

- * chez les sujets traités depuis 1 an (M6 -M7) il y a de nouveau une augmentation de l'épaisseur de la couche superficielle et une tendance à l'orthokératinisation.

En définitive, la kératinisation apparaît faible et ce n'est qu'au bout d'un an que nous constatons une tendance à la kératinisation au niveau de ces épithéliums.

Au contraire ZISKIN et BARANSKA avaient constaté comme BARATTERI d'ailleurs, une hyperkératinisation, mais LITWACK, KENNEDY et ZANDER, n'avaient pas retrouvé cette kératinisation.

3°/ L'IMPREGNATION GLYCOGENIQUE : TABLEAU N°3 -----

La réaction du P.A.S. donne des résultats positifs dans la totalité de nos prélèvements comme on peut le voir sur le graphique où la positivité est figurée en ordonnée alors qu'en abscisse, nous retrouvons nos malades placés en fonction de la durée de traitement et donc de l'impregnation oestrogénique qu'ils ont subi.

En T est figurée la moyenne de l'impregnation chez les sujets non traités et cliniquement sains.

En présence d'inflammation au niveau du chorion conjonctif, la réaction au P.A.S. devient assez fortement positive au niveau de l'épithélium, même chez les sujets n'ayant pas reçu d'oestrogènes. En lisant le graphique, on constate que la charge en glycogène est maximale après 1 mois de traitement environ puis semble se stabiliser à une bonne positivité ensuite.

Cette charge en glycogène de l'épithélium oral pendant le traitement par les oestrogènes est une preuve supplémentaire de l'action de cette hormone au niveau gingival et ces résultats correspondent à

ceux obtenus par BARANSKA et BARATTIERI.

De même d'après nos expériences, on peut confirmer que la concentration intracellulaire en glycogène est inversement proportionnelle au degré de kératinisation comme l'ont montré SCHULTZ et FROM.

D'après nos travaux, il nous semble difficilement possible de constater comme BARANSKA à la fois une hyperkératinisation et une augmentation de la charge en glycogène.

4°/ LA VASCULARISATION AU NIVEAU DU CHORION
CONJONCTIF : TABLEAU N° 4

D'après nos observations cette vascularisation qui est normalement assez développée, (+++) chez les témoins jeunes T1 et T2) tend avec le vieillissement du sujet à diminuer d'importance (T3 à T7). (+ ou ++).

Par contre, chez nos malades traités par les oestrogènes, elle tend à retrouver la valeur qu'elle avait chez le sujet jeune. Ce fait est évident chez les malades traités depuis peu de temps. (M1 à M4 surtout). Au contraire elle est identique à celle trouvée chez le témoin âgé pour les malades traités depuis un an (M6 et M7).

Ces résultats confirment ceux de BARATTIERI qui lui aussi avait constaté une augmentation de la vascularisation pendant les premiers mois d'administrations d'oestrogènes et un retour à la normale de cette vascularisation au bout de trois mois.

De même LINDHE et HUGOSON avaient mesuré l'augmentation de la quantité de fluide gingival après administration d'oestrogènes et en avaient conclu que ces hormones entraînaient une intensification de la circulation et de la perméabilité vasculaire.

5°/ LES INFILTRATS INFLAMMATOIRES : TABLEAU N°4

Comme BARANSKA et LUCIAK, comme BARATTIERI et GAGLIARDI, nous avons pu constater que les oestrogènes entraînaient l'apparition d'infiltrats inflammatoires plus ou moins importants d'ailleurs. Ces infiltrats semblent plus nombreux et plus fréquents chez les malades traités depuis 15 jours à 1 mois.

Il faut tout de même apporter une réserve à ce sujet. En effet, il ne faut pas oublier que chez le témoin âgé, même cliniquement sain, la présence d'infiltrats est pratiquement normale puisque BERNIER sur 1400 prélèvements cliniquement sains avait toujours retrouvé des traces d'inflammation, dans le chorion conjonctif

6°/ L'IMPORTANCE DU COLLAGENE : TABLEAU N°4

Le collagène est toujours en quantité assez importante dans la gencive humaine, qu'il s'agisse de témoins jeunes ou âgés.

Il semble d'après nos observations que dans un premier temps l'administration d'oestrogènes entraîne une tendance à la dissociation du collagène

puis dans un second temps au bout de plusieurs mois entraîne l'épaississement et l'augmentation quantitative de ces fibres.

Les constatations de GLICKMAN et QUINTARELLI et celles de BARATIERI allaient dans le même sens.

Il nous faut cependant préciser que ces dernières actions sur les tissus ne sont pas constantes, alors que vu l'importance des doses administrées on aurait pu s'attendre à des modifications plus spectaculaires.

*
* *
*

C O N C L U S I O N

=====

L'administration de fortes doses d'oestrogènes chez des adultes âgés apporte donc des transformations multiples au niveau de la gencive. Parmi celles-ci, nous avons pu mettre en évidence :

- * une correction de l'atrophie physiologique de l'épithélium qui retrouve l'épaisseur du tissu de l'adulte jeune, sans toutefois devenir hyperplasique.
- * l'augmentation de la fréquence des infiltrats inflammatoires.
- * la présence et l'augmentation du collagène conjonctif.
- * des changements difficiles à interpréter au niveau de la vascularisation.
- * une imprégnation glycogénique très nette chez tous les sujets traités, imprégnation qui prouve l'activité des oestrogènes au niveau gingival, car elle est à rapprocher de l'imprégnation glycogénique des cellules vaginales.
- * Par contre, malgré un examen minutieux nous n'avons pas constaté de kératinisation spectaculaire, ni de tendance à l'acanthose.

Il faut noter aussi que d'après les doses

administrées (25 à 100 fois la sécrétion physiologique chez la femme), on aurait pu s'attendre à des différences de structure beaucoup plus marquées, au niveau des gencives. En effet, sur d'autres territoires de l'organisme, ces mêmes doses d'hormones ont un effet de féminisation très marquée (nous ne citerons pour exemple que la gynécomastie très fréquente chez des malades ainsi traités.

Comment expliquer ces différences? La réponse est dans les travaux de FORMICOLA qui, utilisant les oestrogènes marqués a prouvé l'action de ces hormones au niveau gingival : ses travaux ont montré que la gencive était un récepteur secondaire où les oestrogènes avaient une action fugace, c'est à dire, où les oestrogènes ne se fixaient pas comme elles le font au niveau de l'utérus et du vagin.

Ces constatations de FORMICOLA ont une grande importance car elles sont confirmées par notre expérimentation dont elles expliquent les résultats. D'autre part, l'enseignement qu'apporte le rapprochement de ces deux travaux est que l'emploi des oestrogènes en tant que thérapeutique des maladies parodontales semble actuellement très limité, tant que l'on n'aura pas trouvé le moyen de mieux fixer ces hormones au niveau gingival.

B I B L I O G R A P H I E

(1) - AGOSTINO (L.D.)

Action permeabilisante et diffusante des oestrogènes.

Bull. Soc. Ital. Biol.

1950, 26, 1211, 1213

(2) - ALBRIGHT (J.T.)

Electron microscope study of keratinization as observed in gingiva and cheek mucosa.

Ann. New-York Acad.Sc.

Mars 1960, 85, 351, 361

(3) - ALLAN (H), FORMICOLA (Tb.W.III) and GRUPE(H.3)

The uptake of H³ estradiol by the oral tissues of rats.

J.Periodont.

Res 5 : 269, 275, 1970

(4) - ANDERSON (W.R)

Comparaison of oral and vaginal cytology in response of stilbestrol.

Amer. J.Obstet.Gyn.

1968 - 1er Sept 78-81

(5) - BARANSKA (M), LUCIAK (M), SZULIK (M)

Influence des oestrogènes et de la progestérone sur la muqueuse buccale des rats albinos.(en Tchèque)

Czas. Stomat.

1965 Nov. 18 1185 - 91

(6) - BARATIERI (A), GAGLIARDI (V)

Ricerche sperimentali sulle manifestazioni orali in corso di trattamenti con estropogestinici con particolare riferimento al quadro gengivale.

Rivista Italiana di Stomatologia

N°6 Giugno 1971

(7) - BEAGRIE (GS) and SKOUGARD (M.R)

Observations on the life cycle of the gingival epithelial cells of mice as revealed by autoradiography (Abstract).

J.Dental Res,

1962, 41, 1264

- (8) - BELDING (J.M) and ANDERSON (W.R.)
Treatment of desquamative gingivitis, report of cases.
Jour. Amer. Dent. Ass.
Vol. 77 September 1968 p. 612 à 617
- (9) - BENQUE (E.D)
Les atteintes parodontales dans les états pré et post-ménopausiques en fonction des variations de la cytologie buccale et vaginale.
Thèse Doctorat en Sciences Odontologiques
Toulouse 1971
- (10) - BERNIER (J.L)
The management of oral diseases.
Mosby, edit, Saint Louis (Mississ) U.S.A. 1959
- (11) - BOUYSSOU (M), GUILHEM (A), DOUSTE-BLAZY (L) et VIALLE (P).
Etude expérimentale des possibilités d'action de la parathormone sur le contenu en calcium des molaires du rat.
Bull. du G.I.R.S.
Vol. 8 pp. 65-69 - 1965
- (12) - BOUYSSOU (M), LEPP (H.L) ZEROSI (C)
"Résorptions dentaires et biologie osseuse "
Sciences et Lettres LIEGE 1965
- (13) - BRAMBILLA (F)
Correlation between endocrine equilibrium and gingival diseases.
Rass. Trim. Odont. 1965, 46, 79_86
- (14) - CHAPUT (A)
Stomatologie - Edit. Flammarion
Paris 1967
- (15) - DEWAR
Observations on the composition and metabolism of normal and inflamed gingiva
J. of Periodontology
1955 - 26, 29

- (16) - FIRU (P), PAMBUCCIAN (Gr), MILICESCU (V)
Aspects de la muqueuse buccale dans les endocrino-
pathies.
Bull. du G.I.R.S.
1970, 3-4 493-694
- (17) - FORMICOLA (A.J) WEATHERFORD (T) GRUPE (M.Jr)
The uptake of H^3 oestradiol by the oral tissues of
rats.
J.Periodontal Res. 1970 - 5, 269 - 275
- (18) - FORSSLUND (G)
The structure and function of the capillary system
in the gingiva in man.
Act. Odont. Scand. 17 suppl.26 1959
- (19) - FORSSLUND (G)
Stereoscopic, capillaroscopy A method for photo-
grammetric investigation and registration of the
peripheral blood-vessel system, with special regard
to the gingiva and oral mucosa.
Act. Odont. Scand. 11, 1,4 1953
- (20) - GABE (M)
Techniques histologiques
Masson et Cie Editeurs 1968
- (21) - HUGGSON (A)
Gingival inflammation and female sex hormones
J.Periodont. Res.
1970 suppl. N°5 - 33
- (22) - GLYCKMAN (I) and QUINTARELLI (J)
Further observation regarding the effects of
ovariectomy upon the tissues of the periodontium.
Jour. of Periodontology 1959
- (23) - JONEK (V)
Influence de l'oestrogenothérapie sur le contenu en
groupes SH et SS des protéines dans la muqueuse
buccale de souris castrées.
Z lik Anat. Paschn 1966-75 145-51
- (24) - KEREBEL (B)
Les gencives et l'attache épithéliale
E.M.C. 1968

- (25) - KLOTZ (H.P), DELORME (M.L) et OCHDA (F)
Oestrogènes et calcitonine
La nouvelle Presse Médicale
1er Juillet 1972 - 1 n°27 p 1845 à 1846
- (26) - KURAMASMI (Y), and TAKUMA (S)
Electromicroscopy of human gingival epithelium
Bull. Tokyo Dent. coll. 1962 - 3 - 23
- (27) - LINDHE (J) HUGOSON (A)
The influence of estrogen and progesterone on gingival exudation of regenerating dento-gingival tissues. An experimental study on pseudo-pregnant female dogs.
Parodontologie 1969 - 1 - 16 - 29
- (28) - LINDHE (J), ATTSTROM (R), BJORN (A.L)
The influence of sex hormones on gingival exudation during menstrual cycles.
J.Period. Res. 4 1969
- (29) - LINDHE (J), ATTSTROM (R), BJORN (A.L)
The influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis free female dogs.
J;Period. Res. 279 - 283 - 1968
- (30) - LISON (L)
Histochimie et cytochimie animales
3è Edition - Gauthier-Villars PARIS 1960
- (31) - LITWACK (D), KENNEDY (JE), ZANDER (H.A)
Response of oral epithelia to ovariectomy and estrogen replacement.
J.Period. Res. 1970 - 5 - 263 - 268
- (32) - LUNDGREN (D), MAGNUSSON (B), LINDHE (J)
Connective tissues alterations in gingiva of rats treated with estrogen and progesterone. A histologic, histochemic and autoradiography study.
Im manuscript 1971
- (33) - MALLORY (F.B)
Pathological Technic - Saunders Co,
Philadelphie 1938
- (34) - MANDELBRAUM (J)
Metabolisme et Action physiologique des oestrogènes
Rev. de Méd. N°10 - Mars 1971

- (35) - MARVAH (A.S) and WEINMANN (JP)
A sex difference in the epithelial cells of human gingiva.
J.Periodont. 26, 11, 1955
- (36) - MEYER (J), MARVAH (A.S) and WEINMANN (JP)
Mitotic rate of gingival epithelium in two age group.
J. of invest. Derm. Oct. 1956
27, 237, 247
- (37) - PAPIC (M), GLICKMAN (I)
Keratinization of the human gingiva in the menstrual cycle and menopause.
Oral surg. Oral Med. Oral Path
1950, 3 - 504
- (38) - PEARSE (A.G.E.)
Histochemistry - 2è Edition
Churchill, LONDON 1960
- (39) - PIROSHAM (A) and GLICKMAN (G)
The effect of ovariectomy upon the alveolar bone
periodontal membrane and tibiae.
O.S.O.M.O.P. 10 - 1957
- (40) - RICHMAN (M.L) ABARBANEL (A.R)
Effects of oestradiol, testosterone, diethylstil-
bestrol, and several of derivatives upon the human
oral mucous membrane.
J.A.D.A.
30 - 913 - June 1943
- (41) - RUBRIGHT (W.C), HIGA (L.M) YANNOM (M.G.)
Histological quantification of the biological
effect of estradiol benzoate on the gingiva and
genital mucosa of castrated rabbits.
In manuscript 1971
- (42) - SHROFF (F.R)
Basic dental anatomy and histology
Kimpton Edit. LONDRES 1966

- (43) - SICHER (M)
Orban's oral Histology and Embryology
Mosby Edit. St-Louis (Miss) U.S.A. 1966
- (44) - SILVERMAN (J.R) and SHOUSE (CH)
Estrogen effects on human oral epithelium:cyto-
logic, histologic and clinical comparaisons
J. of Oral Therapeutics and Pharmacology
1966 - Vol. 3 N°2
- (45) - SCHUTZ and FROM
Dynamics of periodontal tissues
I the epithelium
Odonto-Tidska 1961 - 69 - 431
- (46) - TROTT (J.R)
An histological investigation into the keratini-
sation found in the human gingiva.
Brit. Dent. J. 1957, 103, 421
- (47) - VEDRINE (J) FRANK (R) et PERRET (J)
Les surfaces gingivales saines examinées par la
technique des répliques ombrées.
Rev. Méd. SUISSE Odont. 1954, 64, 478
- (48) - WEINMANN (JP) and MEYER (J)
Types of keratinisation in the human gingiva
J. of Invest Derm. Fév. 1959
32 n°2, 87 - 94
- (49) - ZISKIN (D.E)
Effects of male sex hormone on gingival and oral
mucous membranes.
J.Dental Research 20 - 242 - 1941
- (50) - ZISKIN (D.E) an BLACKBERG (S.N)
The effect of castration and hypophysectomy on
the gingival and oral mucous membranes of rhesus
monkeys.
J.Dental Research 19 - 326 - 1940
- (51) - ZISKIN (D.E) ROSENSTEIN (S) and DRUCKER (L)
Interrelation of large parenteral doses of estro-
gen and vitamin A and their effect on the oral
mucose.
J.Artho and Oral Surg. 20 : 163 - 1943

